

**INTERAKTION DER INTESTINALEN BAKTERIENFLORA
UND CANDIDA ALBICANS BESIEDLUNG**

CHRISTIANE STAGGE

1985

Disbui. München

1986



Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
(Direktor: Prof. Dr. Dr.h.c. Otto Braun-Falco)

INTERAKTION DER INTESTINALEN BAKTERIENFLORA
UND CANDIDA ALBICANS BESIEDLUNG

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erreichung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin

vorgelegt von
Christiane Stagge
aus Osnabrück

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : PROF. Dr. Dr.h.c.
O. BRAUN-FALCO

Mitberichterstatter : Prof. Dr.habil.
Dr.med. M. DORN

Dekan : PROF. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 03.06.1986

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	4
2.	WISSENSCHAFTLICHE GRUNDLAGEN DER UNTERSUCHUNGEN	5
2.1.	Einführung über die <i>Candida albicans</i> und das durch sie hervorgerufene Krankheitsbild	5
2.1.1.	<i>Candida albicans</i>	5
2.1.2.	Candidosis	5
2.2.	Informationen zu "Omniflora" und den darin enthaltenen Bakterien	7
2.2.1.	"Omniflora"	7
2.2.2.	<i>Lactobazillus acidophilus</i>	7
2.2.3.	<i>Lactobazillus bifidus</i>	8
2.2.4.	<i>E.coli</i>	9
2.3.	Zusammensetzung der intestinalen Flora	10
3.	AUFBAU DER UNTERSUCHUNGEN	11
3.1.	Kurze Beschreibung des Versuchsverlaufs	11
3.2.	Auswahl der Probanden	11
3.3.	Untersuchungsmaterial	11
3.4.	Messmethoden	12
3.4.1.	Qualitativer Nachweis der <i>Candida albicans</i> im Stuhl	12
3.4.2.	Quantitative Bestimmung der <i>Candida albicans</i> im Stuhl	13

4.	VERSUCHSVERLAUF MIT ERGEBNISSEN	16
4.1.	Ergebnisse der Probandenauswahl	16
4.2.	Verlauf und Ergebnisse der quantitativen Hefebestimmung im Stuhl	18
4.3.	Überprüfung der Messgenauigkeit	23
4.3.1.	Vergleich der verschiedenen Messmethoden mit unterschiedlichen Verdünnungsgraden des Stuhls	23
4.3.2.	Keimzahlvergleich mehrerer Teilproben zu je 1g aus einer Stuhlprobe	25
4.3.3.	Keimzahlvergleich dreier Teilproben aus der Verdünnung 1 nes g Stuhls mit 10 ml NaCl	27
4.3.4.	Keimzahlvergleich einer Stuhlprobe, die a) am selben Tag verarbeitet wurde b) einen Tag im Eisschrank gelagert und dann verarbeitet wurde	29
5.	DISKUSSION	31
6.	ZUSAMMENFASSUNG	47
7.	LITERATURNACHWEIS	48
8.	DANKSAGUNG	54
9.	LEBENS LAUF	55

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Infektionen durch Pilze spielen heute in fast allen medizinischen Bereichen eine zunehmende Rolle. Dabei ist der Befall mit *Candida albicans*, der häufigsten humanpathogenen *Candida*-Species, von besonderer Relevanz für die klinische Praxis.

Candida albicans wird häufig aus Mundhöhle, Magen-Darm-Trakt und Genitalbereich isoliert, ohne dass subjektive Beschwerden auftreten. Erst bei Vorliegen gewisser prädisponierender Faktoren manifestiert sich die Candidosis, der opportunistisch pathogene Charakter des Erregers transformiert sich in einen sicher parasitären. Die lokale und systemische Beeinträchtigung des Abwehrmechanismus des Wirtsorganismus stellen dabei eine unabdingbare Voraussetzung für das Entstehen einer Candidosis dar. (Langehenke, 1981)

Auch Antibiotikatherapie führt zum gehäuftem Auftreten von Candidainfektionen. Da man den Antibiotika im allgemeinen keinen direkt wachstumsfördernden Einfluss auf die *Candida albicans* nachweisen konnte, führte man die Zunahme dieser Pilzkrankungen auf die unter Antibiotikagabe abnehmende, bzw. sich ändernde Bakterienflora zurück. Bakterien und Pilze scheinen in einem Gleichgewicht zu stehen, das ausser Kontrolle gerät bei Abnahme der Bakterienflora. Insbesondere zwischen *Candida albicans* und der Bakterienflora von Haut und Schleimhäuten scheint ein Antagonismus zu bestehen.

Ziel dieser Arbeit ist Beantwortung der Frage, ob die Gabe eines Bakteriengemisches, das in seiner Zusammensetzung den natürlichen Verhältnissen des Darmes nahekommt, zu einer Hemmung des *Candida albicans*-Wachstums im Intestinaltrakt führt. Zu diesem Zweck wurde ein industriell hergestelltes Fertigpräparat, "Omniflora", gegeben, das aus gefriergetrockneten Reinkulturen von *L. acidophilus*, *L. bifidus* und *E. coli* besteht, und gleichzeitig die Candidazellzahl im Stuhl über einen bestimmten Zeitraum gemessen.

2. WISSENSCHAFTLICHE GRUNDLAGEN DER UNTERSUCHUNGEN

2.1. Einführung über die *Candida albicans* und das durch sie hervorgerufene Krankheitsbild

2.1.1. *Candida albicans*

Candida albicans ist eine grampositive, dünnwandige, ovale Hefe mit einem Durchmesser von 2,5-4 μm (Cruickshank et al., 1973). Sie kommt bei 10-35% der Bevölkerung (Seelinger, 1981) als fakultativ pathogener Saprophyt im Verdauungstrakt vor, von wo aus sie sich auf andere Körperstellen oder andere Individuen ausbreiten kann. Sie lebt als Schmarotzer vom Abbau organischer Substanz und findet sich ausser im Darm im feuchten Milieu von Hautfalten, der Schleimhäute von Mund und Vagina. (Braun-Falco, 1984)

2.1.2. Candidosis

Bei Beeinträchtigung der Abwehrlage des Wirtsorganismus kann sich die *Candida albicans* stark vermehren und durch Übergang von der saprophytären Hefeform in die parasitäre -Myzelphase- zum Krankheitsbild der Candidose führen.

Zu den prädisponierenden Faktoren zählen Säuglings- und Greisenalter, schwere Allgemeinerkrankungen wie Leukämien, maligne Lymphome, maligne Tumoren, medikamentös induzierte Abwehrminderung durch längerfristige Gabe von Antibiotika, Zytostatika und Glucokorticoiden, endokrine Faktoren wie der Diabetes mellitus, bei Eisenmangel, in der Gravidität oder unter hormoneller Kontrazeption. Auch örtliche Minderungen der Haut- und Schleimhautresistenz, bei mazerativ-erosiver Intertrigo, Windeldermatitis, Schädigung des Säuremantels der Haut, besonders bei Adipösen, mechanische Irritation der Schleimhaut, z.B. durch schlechtsitzende Zahnprothesen, schaffen das Terrain für Candidainfektionen (Braun-Falco, 1984).

Das klinische Bild der Candidamykose ist vielgestaltig und von der Lokalisation des Prozesses abhängig. Es gibt kein Organ des menschlichen Körpers, das nicht von einer Infektion betroffen werden könnte.

Man unterscheidet folgende Lokalisationsformen:

- Candidose der Haut und Schleimhaut mit bevorzugtem Befall der intertriginösen Körperpartien und des Genitalbereiches (Vaginitis, Balanitis). Seltener sind Nägel oder Kopf- und Barthaare betroffen
- Candidose des Respirationstraktes als bronchopulmonale und pulmonale Form.
- Candidose des Intestinaltraktes, klinisch als Pharyngitis, Ösophagusbefall, Magenmykose oder Enterocolitis in Erscheinung tretend.
- Isolierte Organmykosen durch Candida albicans gehen zumeist ebenso wie generalisierte Candidosen auf hämatogene Streuung zurück. Im Vordergrund stehen Meningoencephalitis, Endocarditis und Nephritis (Georg Wildfuhr, 1978).

Als natürliches Reservoir des Soorpilzes und damit als Infektionsquelle muss der Verdauungstrakt angesehen werden. Von hier aus breitet sich die Candida albicans auf andere Körperstellen aus, beziehungsweise gelangt durch Persorption in die Blutbahn. Es gibt jedoch auch Beispiele exogener Infektionen (Georg Wildfuhr, 1978).

2.2. Informationen zu "Omniflora" und den darin enthaltenen Bakterien

2.2.1. "Omniflora"

1 Kapsel "Omniflora" enthält 75 mg Lyophilisat von *L. acidophilus*, *L. bifidus* und *E. coli*, ein Keimgemisch, das in seiner Zusammensetzung den natürlichen Verhältnissen des gesunden Darmes nahekommt (Beipackzettel "Omniflora"). Die lyophilisierten, also noch vermehrungsfähigen Bakterien sollen Darmfloraschädigungen sanieren und damit zusammenhängende Krankheitserscheinungen nachhaltig beeinflussen. Omniflora gilt als "Paramunitätsinduktor", d.h. es stärkt die unspezifische Infektionsabwehr (Raettig, 1983). Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten sind bisher keine beobachtet worden (Beipackzettel "Omniflora").

2.2.2. *Lactobazillus acidophilus*

L. acidophilus gehört zu der Gruppe der Laktobazillen. Es ist ein sporenloses, unbewegliches, grampositives Stäbchen mit meist abgerundeten Enden.

Aus Kohlenhydraten kann es Milchsäure und andere Abbauprodukte bilden und bevorzugt saure Nährsubstrate.

Es wächst am besten unter anaeroben Bedingungen.

Die Laktobazillen sind weit verbreitet, finden sich auf menschlichen und tierischen Schleimhäuten und in tierischen Produkten. Im Darm des Säuglings und Erwachsenen wird die Menge an Laktobazillen von den vorhandenen Bifidusbakterien und Bakterioides überwogen. Mit fortschreitendem Alter ist eine Zunahme der Laktobazillen mit gleichzeitiger Abnahme der Bifidusbakterien festzustellen.

Vor allem bei gemischter Kost und bei Verabreichung von Milchprodukten lassen sie sich im Darminhalt nachweisen. Man misst ihnen eine gewisse Schutzfunktion gegenüber darmpathogenen Keimen zu (Wildfuhr, 1978).

2.2.3. Laktobazillus bifidus

Aufgrund morphologischer, kultureller und serologischer Unterschiede wird die Gruppe der Bifidusbakterien aus der Gattung Laktobazillus ausgegliedert und jetzt als eigene Gattung Bifidobakterium des Stammes Laktobacillae geführt.

Die Bakterien sind grampositive, sporenlose und unbewegliche Stäbchen. Sie wachsen anaerob.

Die Bifidusbakterien spalten Kohlenhydrate und Zuckeralkohole unter Bildung von Milchsäure und Essigsäure.

Sie finden sich in der physiologischen Darmflora in jedem Lebensalter. Besonders reichlich sind sie in den Fäzes des Brustkindes⁹ und¹¹ (zwischen 10 und 10¹¹ Bakterien/g Fäzes) nachweisbar. Sie bleiben beim Erwachsenen Hauptvertreter der Fäkalflora. Beim alten Menschen nimmt ihre Zahl weiter ab.

Bei vorwiegender Kohlenhydratnahrung und regelmässigem Milchgenuss werden Bifidusbakterien reichlicher gefunden als bei eiweiss- und zellulosehaltiger Nahrung.

Bifidusbakterien stellen die Hauptwiderstandskraft gegen eine Fremdbesiedlung des Darmes dar, die sogenannte "colonization resistance" nach van der Waaij (Linzenmeier, Haralambie, 1980).

Bifidusbakterien sind gegenüber einigen Chemotherapeutika resistent; so gegen Penicillin, Streptomycin, Oleandomycin und Neomycin, dagegen wirken Tetracyclin, Chloramphenicol und Novobiocin stark hemmend auf die Bifidusflora (Wildfuhr, 1978).

2.2.4. Escherichia coli

E. coli ist ein gramnegatives, sporenloses, mehr oder weniger bewegliches Stäbchen. Es wächst aerob wie auch anaerob. Es ist ein normaler Bewohner des Dickdarms, weniger der unteren Dünndarmabschnitte (Hallmann 1955).

Er findet sich bei allen Altersklassen. Beim fermentativen Abbau der Nahrungsmittel spielt E. coli eine Rolle. Auch vermag es Vitamine, insbesondere die des B-Komplexes und das Vitamin K, zu synthetisieren. Da jedoch Kolibakterien zugleich auch für ihr eigenes Wachstum Vitamine verbrauchen und sie selbst nur in relativ geringer Menge in der Darmflora vorhanden sind, steht der dem menschlichen Organismus zugute kommende Anteil der durch sie synthetisierten Vitamine noch keineswegs fest.

Kolibakterien können Indol bilden. Ausserdem bilden sie ein thermostabiles Endotoxin, bestehend aus einem Lipopolysaccharidkomplex, und ein thermolabiles Exotoxin von eiweissartigem Charakter. Schliesslich vermögen sie antibiotische Hemmsubstanzen, sogenannte Colicine, zu bilden. Die Colicine sind unbelebt, haben Eiweisscharakter, können durch proteolytische Enzyme zerstört werden, wirken antigen und auf empfindliche Darmkeime innerhalb der Enterobacteriaceae auch bakterizid. Am leichtesten werden Shigellen angegriffen, dann E.coli, Salmonellen, Proteus usw. Der tatsächlich mit den Colicinen erzielte antibiotische Effekt ist aber vom therapeutischen Standpunkt aus betrachtet gering, obwohl bis zu 50% von Menschen isolierter Kolistämme eine antibiotische Wirkung zeigten (Wildführ, 1978).

2.3. Zusammensetzung der intestinalen Flora

Die normale Darmflora setzt sich aus über 100 Keimarten zusammen.

Während in den oberen Darmabschnitten Laktobazillen und Enterokokken überwiegen, besteht die Residentflora im unteren Abschnitt zu 95% aus Anaeroben wie Bacterioidesarten, Bifidobakterien, auch Clostridien und anaeroben Streptokokken, die restlichen 5% aeroben Organismen umfassen E.coli, Proteus, Pseudomonas, Alcaligenes, Citrobacter, Klebsiella, Enterobacter cloacae und aerogenes, Hafnia, Enterokokken, Vibrionen, Trichomonaden und Candida albicans. (Otte, Brandis, 1978).

Die Bedeutung der einzelnen Keimarten, kurz des Ökosystems Darmflora ist noch lange nicht bekannt (Linzenmeier, Haralambie, 1980).



3. AUFBAU DER UNTERSUCHUNGEN

3.1. Kurze Beschreibung des Versuchsverlaufs

89 Patienten der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München wurden untersucht auf Candidabesiedlung des Intestinaltraktes, indem ihre Stuhlproben qualitativ auf *Candida albicans* getestet wurden. Bei positivem Testergebnis wurde den Patienten über einen Zeitraum von zehn Tagen "Omniflora" (1-1-1) verabreicht und gleichzeitig die Zellzahl der *Candida albicans* im Stuhl jeden zweiten Tag bestimmt.

3.2. Auswahl der Probanden

Die Probanden stammen alle aus dem Patienten-clientel der dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München. Einziges Auswahlkriterium war ein mindestens vierzehn Tage während stationärer Aufenthalt, um die regelmässige Tabletten-einnahme und Stuhlabgabe zu gewährleisten.

Kinder wurden nicht in die Studie mit eingeschlossen.

3.3. Untersuchungsmaterial

Für unsere Untersuchungen wurde den ausgewählten Patienten am Vorabend ein Stuhlröhrchen gegeben, das am darauffolgenden Morgen gefüllt und danach im Eisschrank gelagert wurde.

Die Stuhlproben wurden am selben Tag verarbeitet, an Feiertagen im Eisschrank aufbewahrt und am nächsten Tag verarbeitet.

3.4. Messmethoden

3.4.1. Qualitativer Nachweis der *Candida albicans* im Stuhl

Zur qualitativen Bestimmung der *Candida albicans* im Stuhl wurde etwa eine Löffelspitze Stuhl auf einer mit Kimmig-Agar ausgegossenen Petrischale ausgestrichen, drei Tage lang bei 37° C im Inkubator bebrütet und dann begutachtet. Weisse oder cremefarbene, glatte Kolonien von weicher Konsistenz waren *candida*-verdächtig.

Candida albicans bildet als einzige der *Candida*-Spezies im Pferdeserum nach zweistündiger Bebrütung Keimschläuche; dieses haben wir uns bei der Differenzierung der *Candida*-arten zunutze gemacht. Mit sterilen Platinösen wurden ein oder zwei der weissen Kolonien in mit 0,1ml Pferdeserum gefüllte Plastikröhrchen eingerührt. Diese Suspensionen wurden zwei Stunden bei 37° C bebrütet, dann kräftig geschüttelt und unter dem Mikroskop angeschaut. Keimschlauchbildung war ein Indikator für *Candida albicans*.

Herstellung des Kimmig-Agars

1) Zusammensetzung

- 10 g Glucose
- 5 g NaCl
- 5 g Standardnährbouillon
- 5 g Pepton
- 18 g Agar Agar
- 5 ml Glycerin

2) Herstellung

Die Zutaten werden mit destilliertem Wasser auf 2000 ml aufgefüllt und gekocht. Nach Zugabe eines ml Chloramphenicol wird die Kimmig-Bouillon autoklaviert und wenn leicht abgekühlt, auf Petrischalen ausgegossen. Die Platten bleiben, im Kühlschrank gelagert, ca. zwei Wochen haltbar.

3.4.2. Quantitative Bestimmung der *Candida albicans* im Stuhl

1. Methode zur quantitativen Erfassung der *Candidia albicans* im Stuhl

0,1 g Stuhl werden mit 10 ml NaCl verrührt.

0,05 ml dieser Suspension werden auf einer Kimmig-Platte ausgespatelt und 48 Stunden lang bei 37° C bebrütet.

(Alle verwendeten Instrumente und Lösungsmittel wurden vor Gebrauch sterilisiert.)

Die Keimzahl ergibt sich wie folgt:

$$\text{Keimzahl} = (\text{Zahl der Kolonien}) \cdot 2 \cdot 10^3$$

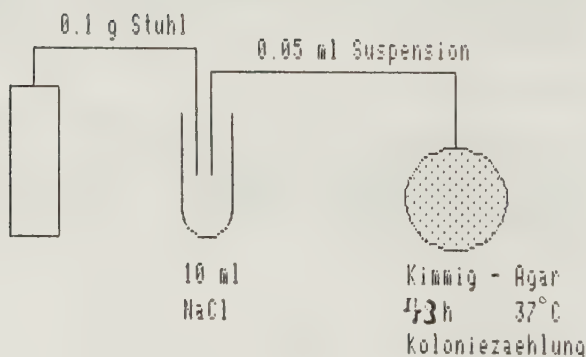


ABB.3.4.2.-1: KEIMZAHLBESTIMMUNG DER *CANDIDA* *ALBICANS* IM STUHL - 1.METHODE

2. Methode zur quantitativen Bestimmung der *Candida albicans* im Stuhl (nach Müller)

In einem Gefäß mit 100ml 0,25% iger Trypsinlösung und mit Glasperlen wird 1g Stuhl 15 Minuten lang bei 37° C homogenisiert.

Zur Weiterverarbeitung des Homogenats gibt es zwei Möglichkeiten mit jeweils verschiedenen Verdünnungsgraden des Stuhls.

- A) Ich gebe 1 ml Homogenat in 10 ml Kimmigbouillon (Zusammensetzung wie Kimmig AGAR ohne Agar Agar). 0,05 ml davon werden auf einer Kimmig-Platte ausgespatelt und bei 37°C zwei Tage lang bebrütet. Die Keimzahl/g Stuhl ergibt sich wie folgt:

$$\text{Keimzahl} = (\text{Zahl der Kolonien}) \cdot 2 \cdot 10^4$$

- B) 0,1 ml Homogenat werden mit 9,9 ml physiologischer NaCl- Lösung vermischt; 0,05 ml davon werden auf Kimmig-Platten ausgespatelt und 48 Stunden bei 37° C bebrütet.

$$\text{Keimzahl} = (\text{Zahl der Kolonien}) \cdot 2 \cdot 10^5$$

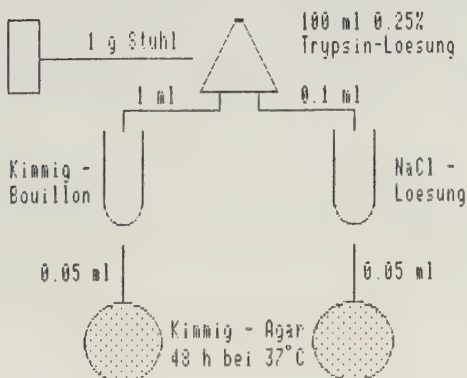


Abb. 3.4.2.-2 Keimzahlbest. der *Candida albicans* im Stuhl - 2.Methode (nach Mueller)

Des einfacheren Ablaufs wegen habe ich mit der 1.Methode gearbeitet. Um die Hefequantität jedoch bei verschiedenen Verdünnungsgraden des Stuhls festzustellen, habe ich auf die 2.Methode A, B zurückgegriffen.

4. VERSUCHSVERLAUF MIT ERGEBNISSEN

4.1. Ergebnisse der Probandenauswahl

89 Patienten wurden auf *Candida albicans* im Stuhl untersucht, davon 61 weiblichen und 28 männlichen Geschlechts.

Bei 34 Personen liess sich *Candida albicans* nachweisen, das entspricht 38,2% des untersuchten Klientels.

Von diesen 34 Personen waren 15 männlich und 19 weiblich, d.h. 53,6% der untersuchten Männer und 21,3% der untersuchten Frauen hatten bei der *Candida-albicans*-Suche im Stuhl ein positives Ergebnis.

Von diesen 34 Probanden mit *Candida albicans* im Stuhl liess sich nur bei 26 eine vollständige Messreihe über den Zeitraum von 10 Tagen erstellen.

Ein Patient verweigerte die Teilnahme an der Studie.

Zwei Patienten wurden vorzeitig aus dem Krankenhaus entlassen, so dass die Messungen nicht zu Ende geführt werden konnten.

Vier Patienten konnten wegen starker Obstipation trotz Abführmitteln nicht regelmässig ihren Stuhl abliefern.

Ein Patient setzte wegen Magenbeschwerden und Erbrechen die "Omniflora"-kapseln ab.

Da ein arteriosklerotischer Patient die regelmässige Tabletteneinnahme und Stuhlabgabe vergass, wurde auch er aus der Studie gestrichen.

4.2. Verlauf und Ergebnisse der quantitativen Hefebestimmung im Stuhl

Die Patienten mit Candida-albicans-nachweis im Stuhl erhielten über zehn Tage lang morgens, mittags und abends je eine "Omniflora"-kapsel.

Am 3., 5., 7. und 9. Tag der Tabletteneinnahme wurde die Candida-Keimzahl im Stuhl bestimmt. Bei Stuhlunregelmässigkeiten verschob sich die Messung um ein oder zwei Tage, so dass einige Patienten das Präparat über 12 Tage einnahmen.

Die Ergebnisse sind im einzelnen in der Abb. 4.2.-1 dargestellt.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse folgt in Abb. 4.2.-2 und Abb. 4.2.-3.

PATIENT	I M E S S U N G					
	I	I	II	III	IV	V
	I	I	II	III	IV	V
A	I	3	4	3	3	4
	I	10	10	10	10	10
B	I	3,5	3	3	3	3
	I	10	10	10	10	10
C	I	4	4,5	5	5	4
	I	10	10	10	10	10
D	I	4	3	3	4	4
	I	10	10	10	10	10
E	I	3,5	3	3	3,5	3
	I	10	10	10	10	10
F	I	5	5	5	4,5	5
	I	10	10	10	10	10
G	I	5,5	5,5	5	5	5
	I	10	10	10	10	10
H	I	3	4	3	3	3
	I	10	10	10	10	10
I	I	3	3	3	3,5	3
	I	10	10	10	10	10
J	I	3	3,5	3	3	3
	I	10	10	10	10	10
K	I	5	5,5	5	5,5	5
	I	10	10	10	10	10
L	I	3	3	3	3	3
	I	10	10	10	10	10
M	I	4	3	3	4	4
	I	10	10	10	10	10

Abb. 4.2.-1 (Teil a): Keimzahlbetsimmung der *Candida albicans* an fuenf aufeinanderfolgenden Messtagen

PATIENT	I	M	E	S	S	U	N	G
	I	I	II	III		IV	V	
N	I	4	4	4,5		5		4,5
	I	10	10	10		10		10
O	I	5,5	5	6		5,5		6
	I	10	10	10		10		10
P	I	4	3	3		4		4
	I	10	10	10		10		10
Q	I	4	4	5		4		5
	I	10	10	10		10		10
R	I	3	3	4		3,5		4
	I	10	10	10		10		10
S	I	4	3,5	3,5		4,5		5
	I	10	10	10		10		10
T	I	4	4	4		4		4
	I	10	10	10		10		10
U	I	4	3,5	4		3,5		3,5
	I	10	10	10		10		10
V	I	5	5	5		5		5
	I	10	10	10		10		10
W	I	4	4	4		4		4
	I	10	10	10		10		10
X	I	6	6	6		6		6
	I	10	10	10		10		10
Y	I	3	3	3		3		3
	I	10	10	10		10		10
Z	I	3	3	-		4		3
	I	10	10	-		10		10

Abb.4.2.-1 (Teil b): Keimzahlbestimmung der *Candida albicans* an fuenf aufeinanderfolgenden Messtagen

Graphische Darstellung der Ergebnisse

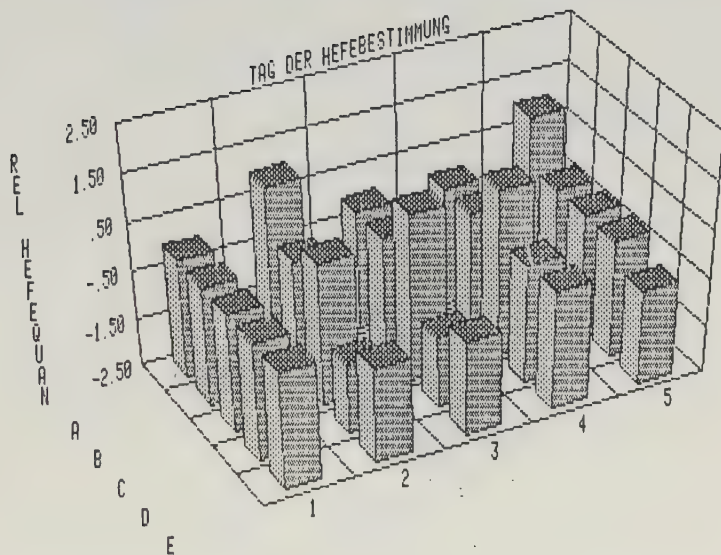


Abb.4.2.-2 *Candida albicans* Keimzahlen an
fuenf Messtagen am Beispiel von fuenf Probanden

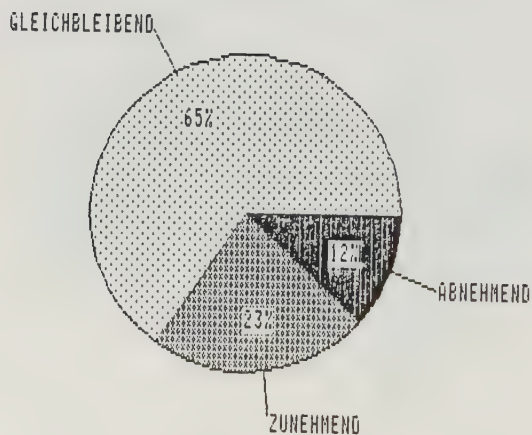


Abb. 4.2.-3 *Candida albicans* Keimzahl
am 10. Tag im Vergleich zur Keimzahl am 1. Tag

4.3. Überprüfung der Messgenauigkeit

Um die Messgenauigkeit zu überprüfen, wurden verschiedene Versuche unternommen.

4.3.1. Vergleich der verschiedenen Messmethoden mit unterschiedlichen Verdünnungsgraden des Stuhls

a) 1: 100

b) 1: 1000

c) 1:10000

PATIENT	I V E R D Ü N N U N G S G R A D						
	I	I	I	I	I	I	I
	1:100		1:1000		1:10 000		
=====I=====							
A	I 24	10	5	36	10	5	96 & 10
-----I-----							
B	I 3,6	10	6	12	10	6	13 10
-----I-----							
C	I 17	10	5	52,6	10	5	54 10
-----I-----							
D	I 13	10	5	83,2	10	5	118 10
-----I-----							
E	I 11,6	10	4	5,2	10	4	40 10
-----I-----							
F	I 4,3	10	5	8,8	10	5	8 10
-----I-----							
G	I 3,64	10	5	3	10	5	2 10
-----I-----							

Abb.4.3.1.-1: Keimzahlvergleich bei verschiedenen Verdünnungsgraden des Stuhles.

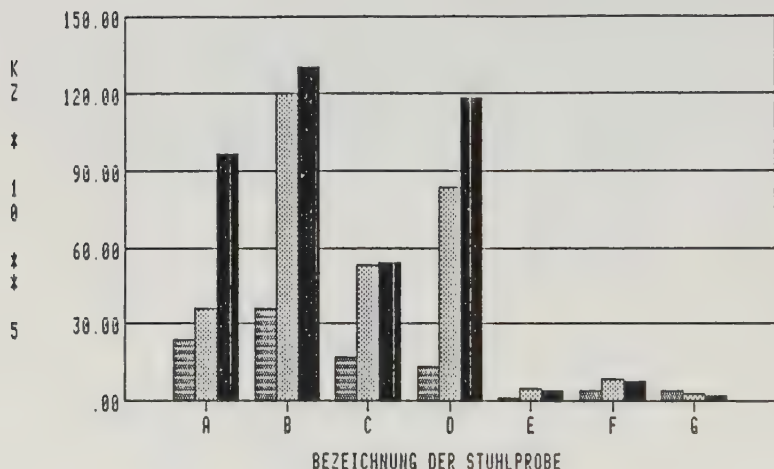


Abb. 4.3.1.-2: Graphische Darstellung der Keimzahlen bei verschiedenen Verdünnungsgraden des Stuhles.

Es stellte sich heraus, dass bei grösserer Verdünnung des Stuhls die Keimzahlen in 57 % der Fälle zunehmen und für den Rest der Fälle gleichblieben.

Anscheinend sind im Stuhl Substanzen vorhanden, die das Hefewachstum hemmen und die durch entsprechende Verdünnung unwirksam gemacht werden können.

Für unseren Versuch ist dieser Tatbestand nicht wichtig, da nicht die absolute Keimzahl interessiert, sondern das Verhältnis der Keimzahlen zueinander.

4.3.2. Keimzahlvergleich mehrerer Teilproben zu je 1g aus einer Stuhlprobe

PROBANTI		1.Probe		2.Probe		3.Probe	
A	I		⁵		⁵		⁵
	I	4,2	10	3,7	10	3,1	10
B	I		⁴		⁴		⁴
	I	2,2	10	2,2	10	3,4	10
C	I		³		³		³
	I	2	10	2	10	3	10
D	I		⁵		⁵		⁵
	I	3,2	10	4,2	10	4,16	10
E	I		⁵		⁵		⁵
	I	3,1	10	4,1	10	4,36	10
F	I		³		³		³
	I	2	10	8	10	2	10
G	I		³		³		³
	I	8	10	4	10	4	10
H	I		³		³		³
	I	6	10	14	10	12	10

Abb. 4.3.2.-1: Keimzahlen mehrerer Teilproben aus einer Stuhlprobe.

Die Keimzahlen mehrerer Teilproben aus einer Stuhlprobe schwanken maximal um die Hälfte bis $\frac{3}{5}$ tel einer Zehnerpotenz.

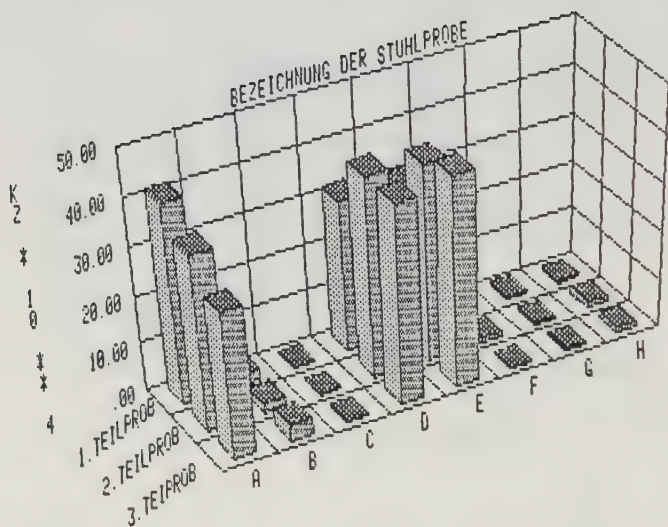


Abb. 4.3.2.-2: Graphische Darstellung der Keimzahlen mehrerer Teilproben aus einer Stuhlprobe.

4.3.3. Keimzahlvergleich dreier Teilproben aus der Verdünnung 1 nes g Stuhls mit 10ml NaCl.

PROBANT	I	1.Probe	2.Probe	3.Probe
A	I	⁵ 4,2 10	⁵ 4,8 10	⁵ 4,9 10
B	I	⁴ 2,2 10	⁴ 2,2 10	⁴ 3,4 10
C	I	⁵ 4,16 10	⁵ 5,12 10	⁵ 5,02 10
D	I	⁵ 4,36 10	⁵ 4,84 10	⁵ 5,16 10
E	I	³ 18 10	³ 8 10	³ 8 10
F	I	³ 8 10	³ 8 10	³ 12 10
G	I	³ 2 10	³ 2 10	³ 4 10
H	I	⁴ 2,4 10	⁴ 1 10	⁴ 0,4 10

Abb. 4.3.3. - 1: Keimzahlen mehrerer Teilproben aus der Suspension Stuhl/NaCl-Lösung.

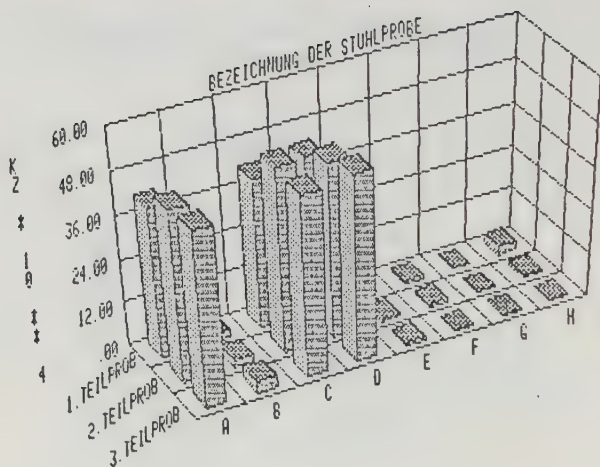


Abb. 4.3.3.-2: Graph. Darstellung der Keimzahlen mehrerer Teilproben aus der Suspension Stuhl / NaCl-Lösung.

Die Werte schwanken maximal um eine Zehnerpotenz, im allgemeinen um 1-2 Zehntel einer Zehnerpotenz.

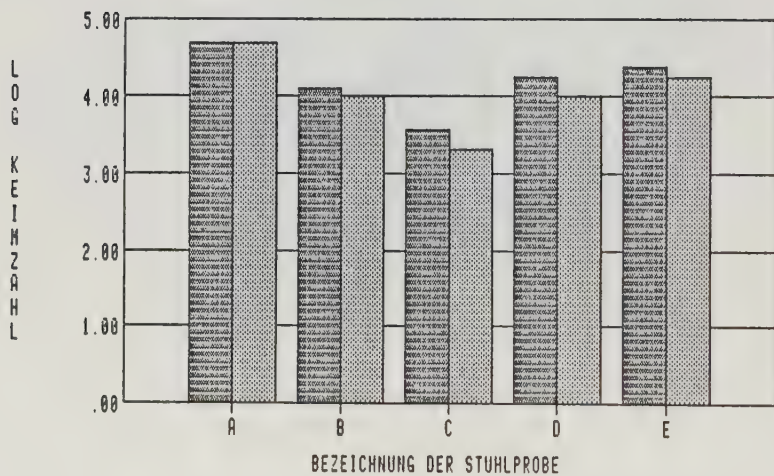
- 4.3.4. Keimzahlvergleich einer Stuhlprobe, die
 a) am selben Tag verarbeitet wurde
 b) einen Tag im Eisschrank gelagert und dann
 verarbeitet wurde.

	I	a	b
A	I	5	5
	I	4,82 10	4,92 10
B	I	4	4
	I	1,7 10	1 10
C	I	3	3
	I	3,6 10	2 10
D	I	4	4
	I	1,8 10	1 10
E	I	4	4
	I	2,4 10	1,8 10

a = am Tag der Abnahme

b = nach eintägiger Lagerung im Eisschrank

Abb. 4.3.4.-1: Keimzahlen einer Stuhlprobe.



am Tag der Abnahme
nach eintägiger Lagerung im Eisschrank

Abb. 4.3.4.-2: Graph. Darstellung der Keimzahlen einer Stuhlprobe.

Die Keimzahlen bleiben ungefähr konstant.

5. DISKUSSION

In den letzten Jahren hat man bei einem unerwartet hohen Anteil der Durchschnittsbevölkerung *Candida albicans* aus dem Darm isolieren können.

So fand Cormane 1958 bei Routineuntersuchungen in 10-50% der Fälle Candidawachstum im Gastrointestinaltrakt.

Odds untersuchte 1979 das Auftreten von Hefen in Stuhlproben gesunder Versuchspersonen, den sogenannten "normal subjects", als auch von Personen, die sich in ärztlicher Behandlung befanden. Die "normal subjects" rekrutierten sich vorwiegend aus Kindern, die Mehrheit der Patientengruppe war erwachsen.

Bei 18,2 % der Gesunden liess sich eine *Candida albicans* im Stuhl nachweisen, die Untersuchungsergebnisse der Patienten liegen bei 27,4 %, b.z.w. 33,2 %, schliesst man die Kinder aus dem Patientenclientel aus.

Besonders hoch war der Anteil candidapositiver Stuhlproben bei Kindern mit Hautläsionen (41,9 %) und bei mit Antibiotika behandelten Personen (45 %), niedrig mit 1 % bei allgemein hospitalisierten Kindern.

Interessant ist Odds' Beobachtung, dass bei Eintritt ins Krankenhaus nur bei einem Patientenanteil von 12,7 % *Candida albicans* im Stuhl gefunden wurde, der auf 27,4 % nach längerem Klinikaufenthalt anwuchs. Die Hospitalisierung bringt augenscheinlich ein hohes Infektionsrisiko mit sich.

Bei unseren Versuchspersonen handelt es sich um Patienten der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der LMU München. Bei 38,2 % meines untersuchten Klientels liess sich *Candida albicans* im Fäzes finden. Odds Patientengruppe zeigt ein um 5 % niedrigeres Ergebnis, sprich 33,2 %.

Der signifikante Unterschied lässt sich dadurch

erklären, dass ausschliesslich Hautkranke von mir untersucht wurden. Odds stellte bei Kindern mit Hautläsionen bei 41 % eine Candida-besiedlung des Darmes fest, was mein Ergebnis unterstreicht.

Mein Auswahlkriterium, ein mindestens zweiwöchiger Aufenthalt in der Klinik, erhöht ebenfalls die Wahrscheinlichkeit der Candida-besiedlung: je länger der Klinikaufenthalt, umso höher das Risiko einer "hospital borne infection", umso höher die Zahl der Schwere-erkrankten mit dadurch bedingter Abwehrschwäche.

Die intestinalen Candidainfektionen verlaufen häufig inapparent, eine hohe Keimzahl im Stuhl stellt aber für den Risikopatienten einen potentiellen Focus für in den Körper vordringende oder metastasierende Mykosen dar (Seeliger, 1981).

Die Candidose kann zu schweren Krankheitsbildern führen mit Befall des Bronchialsystems, der Nieren, des Endokards und der Meningen. Diese schweren Krankheitsbilder, die häufig sogar zum Tode führen, sollten Anlass genug sein, eine Infektion mit *Candida albicans* nicht zu verharmlosen (Ziegler und Veith, 1967). Schon heute liegt der Anteil generalisierter Candidamykosen an der Säuglingssterblichkeit bei 1 % (J. Müller, 1976).

Prophylaktischer und therapeutischer Nihilismus auf dem Gebiet der Soorbekämpfung ist demnach nicht mehr zeitgemäss (Rieth und Malicke, 1973). Rieth (1973) weist daraufhin, dass es eine physiologische Pilzflora beim Menschen nicht gibt und fordert die konsequente Eliminierung dieser Schmarotzer. Gelingt es, eine Ansiedlung pathogener Pilze zu verhindern, so kann es auch bei bestehender Disposition nicht zum Tod durch eine Verpilzung lebenswichtiger Organe kommen (Rieth und Malicke, 1973).

Als natürliches Reservoir des Soorpilzes muss der Verdauungstrakt angesehen werden (Wildfuhr, 1978). Bei Disposition breitet sich die Candida auf andere Körperstellen aus, b.z.w. dient als

Infektionsquelle für andere Individuen. Der Darm ist daher zentraler Angriffspunkt prophylaktischer Massnahmen.

In unserer Studie wurde der Versuch unternommen, durch Gabe von Bakterienkulturen die Candidaflora einzudämmen. Dem lag die Hypothese zugrunde, dass die Bakterienflora einen pilzantagonistisch wirkenden Faktor darstelle. Zu dieser Vermutung führte die Beobachtung eines gehäufteten Auftretens von Pilzinfektionen unter antibiotischer Therapie. Besonders die Behandlung mit Breitspektrumanthibiotika führte zur Zunahme der Candidose.

Cormane fand (1963) bei 75 - 80 % der Patienten, die mit Chloramphenicol behandelt wurden, *Candida albicans* in Mundhöhle oder Stuhl. Ab dem dritten Tag der Behandlung konnte er eine Zunahme der Hefen beobachten. Den Antibiotika konnte er keinen direkten Einfluss auf das Candidawachstum nachweisen, abgesehen vom Streptomycin, das im flüssigen Nährmedium einen kleinen wachstumsfördernden Effekt zeigte. Er führte das gesteigerte Hefewachstum auf eine Störung des biologischen Gleichgewichts zwischen Bakterien und Hefen zurück.

Guillot beschrieb (1958) vermehrtes Auftreten von Candidosen bei Aureomycin- und Chloramphenicolapplikation.

Bei Penicillin V dagegen konnte Cormane (1963) keine ausgeprägte Wachstumszunahme der Hefen feststellen. Je nachdem, welches Spektrum der Darmflora durch das Antibiotikum angegriffen wird, verbessern sich die Wachstumsbedingungen für *Candida albicans* mehr oder weniger.

Durch die Behandlung mit Breitspektrumanthibiotika werden auch z.t. oberflächliche Gewebsschäden im Bereich der Schleimhäute gesetzt, die eine Invasion stoffwechselaktiver Pseudomyzele von *Candida albicans* ermöglichen (Seelig, 1966).

In zahlreichen "in vitro" Versuchen ist der Antagonismus zwischen Bakterien und *Candida albicans* untersucht worden.

Häufiger Untersuchungsgegenstand ist die Mundflora und ihre antagonistische Wirkung auf *Candida albicans*.

Bernhardt untersuchte (1963) 181 aus der Mundhöhle gesunder Personen isolierter Bakterienstämme auf ihre Wechselwirkungen mit Hefen, speziell *Candida albicans*, die ebenfalls aus der Mundhöhle oder aus dem Sputum isoliert worden waren.

Grampositive Kokken und Stäbchen vermochten das Hefewachstum nicht oder nur wenig zu unterdrücken, eine deutliche Hemmung des Hefewachstums zeigten die isolierten *Pseudomonas*- und *Paracolobactrum*stämme und eine *Bazillus*art, eine geringe einige *Alcaligenes*-, *Aerobacter*- und *Achromobacter*stämme. Bei den *Pseudomonas*arten wurde eine echte Antibiotikaproduktion nachgewiesen, während keine Erklärung für das hemmende Prinzip der anderen Bakterien gefunden wurde.

Aus diesen Experimenten schloss Bernhardt, dass die von der normalen Mundschleimhaut isolierten Bakterienstämme einen das Hefewachstum begrenzenden Faktor darstellen könnten.

F. Fegeler beobachtete (1958) bei einer Untersuchung über den Einfluss der Mundflora auf das Wachstum von *Candida albicans* und *Trichophyton interdigitale* alle Übergänge von totaler Wachstumshemmung bis zu völlig fehlender Beeinflussung.

Dagegen fanden Grimmer und Schumann (1954) keine Hemmung der saprophytären Mundbakterien auf das Wachstum von *Candida albicans*.

In einer "in vitro" Studie untersuchten sie die Frage einer eventuellen Produktion von endogenen Stoffwechselprodukten durch Begleitbakterien gegen *Candida albicans*. Dabei

züchteten sie Reinkulturen von Bakterien aus dem Bereich der Mundschleimhaut und beobachteten deren Verhalten gegenüber einem Stamm von *Candida albicans* der gleichen topographischen Herkunft. Folgende Bakterien wurden unter anderen getestet:

B. salivarius,
Enterokokken,
Streptococcus viridans,
Streptococcus haemolyticus,
Staphylococcus haemolyticus und
Colibakterien.

In keinem der Kulturansätze war eine Hemmzone von *Candida albicans* zu erkennen.

Liebner et al. prüften (1956) in experimentellen Untersuchungen den "Pilznachweis erschwerende mikrobielle Faktoren". Dabei fand sich eine vollständige Unterdrückung des Candidawachstums durch *Proteus*keime. Dagegen waren *Staphylococcus aureus* und *E.coli* nicht in der Lage, das Candidawachstum zu hemmen.

Cormane stellte (1965) bei "in vitro" Versuchen mit Bakterien, die normal in der Darmflora vorhanden sind, eine Hemmkapazität bei *E. coli*, *Proteus vulgaris* und *Pseudomonas aeruginosa* fest. *Streptococcus faecalis* behinderte das Candidawachstum nur im flüssigen Nährmedium, auf festen Nährböden dagegen nicht.

Cormane beobachtete, dass das Candidawachstum nicht nur von der Art der Bakterien abhängig ist, die seine Umgebung bevölkern, sondern auch von deren zahlenmässigem Vorkommen, d.h. je kleiner die Bakterienzahl, umso intensiver das Pilzwachstum.

Martinez Montes et al. untersuchten (1958) das Wachstumsverhalten von *Candida albicans* in Mischkulturen mit Bakterien. Bei gleichzeitiger Aussaat mit *Bacterium coli* und *Proteus vulgaris* schien das Pilzwachstum verzögert. Dagegen zeigte sich bei gleichzeitiger Beimpfung mit Strepto- und Staphylokokken keine Wachstumsänderung von *Candida albicans*.

Paine beobachtete (1958) in Bouillonmischkulturen eine Hemmung des Candidawachstums durch gramnegative Stäbchen, u.a. durch *E.coli*.

Banic (1960) konnte ebenfalls eine antagonistische Wirkung von Enterobacteriaceae auf *Candida albicans* nachweisen. Er verwandte in seinen Testansätzen *E.coli*, *Aerobacter aerogenes*, *Salmonella* und *Shigella*.

Bei "in vitro" Versuchen fand Granits Thurner (1955) in Mischkulturen von *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli* keine Wachstumsbeeinflussung der Hefen, in einer Kultur von *E.coli* mit *Candida albicans* eine schwache Hemmung der Hefen.

"In vitro" Versuche sind mit "in vivo" Versuchen nur begrenzt vergleichbar; so können die Resistenzlage des Organismus und andere Faktoren die Ergebnisse entscheidend mitbeeinflussen.

Staub und Windisch (1956) untersuchten das Vorkommen von Hefen im Darmtrakt Kranker. Dabei berichteten sie von einer wechselseitigen Beeinflussung mit *E.coli* bei gleichzeitiger Besiedlung des Darms mit *Candida albicans*. Bei einer Verschlechterung des Krankheitsbildes beobachteten sie eine Zunahme von *Candida albicans* und eine Abnahme von *E.coli*. Bei eintretender Besserung kam es umgekehrt zu einer Abnahme von *Candida albicans* und einer Zunahme von *E.coli*.

In unseren Experimenten konnten wir keine Beeinflussung des Candidawachstums durch die Gabe lyophilisierter Bakterien, *L. acidophilus*, *L. bifidus* und *E. coli*, feststellen. Die Candidazellen, die über einen Zeitraum von zehn Tagen gemessen wurden, schwankten um eine halbe bis ganze Zehnerpotenz, bezogen auf den Ausgangswert, eine Abnahme war trotz Gabe des

gefriergetrockneten Bakteriengemisches nicht messbar. Die Schwankungen sind physiologisch, bzw. liegen im Rahmen der Messgenauigkeit.

Zu der Verlässlichkeit unserer quantitativen Hefepilzdiagnostik ist zu sagen, dass die Verfälschung der *Candida-albicans*-Keimzahlen durch Messungenauigkeit maximal eine Zehnerpotenz beträgt. Die möglicherweise fehlerhaft gemessenen Werte, die maximal um eine Zehnerpotenz vom wahren Wert abweichen, können nicht Ursache des hohen Anteils von 65% gleichbleibender und 23% zunehmender *Candida*-Keimzahlen der Stuhlproben trotz "Omniflora"-einnahme sein.

Auch der Einfluss der Transportbedingungen auf die Sprosspilzquantität in Stuhlproben muss berücksichtigt werden.

J. Müller (1983) untersuchte diesen Sachverhalt.

Bei Aufbewahrung der Stuhlproben drei Tage lang bei +4 C konnte er feststellen, dass die Keimkonzentrationen weitgehend stabil blieben, während nach dreitägiger Inkubation bei +20 C und +28 C nur jeweils 4 = 15% der Proben in der Keimkonzentration unverändert blieben, 12 Proben zeigten eine Keimkonzentrationszunahme, 10 Proben eine Abnahme, wobei der Schwerpunkt in den Extremen lag, die auf der Abnahmeseite bis Null ging.

Diese bedeutende Verfälschung der Sprosspilzkonzentrationsverhältnisse durch Transportbedingungen veranlasste Müller zu der Forderung, Stuhlproben zur mykologischen Untersuchung sofort nach der Gewinnung im Kühlschrank auf 4 C abzukühlen und dann erst auf den Weg ins Labor zu bringen. Er räumt allerdings ein, dass seine Zahlen typisch für Stuhlproben von Kindern sind und dass laut seiner Erfahrungen mit Stuhlproben Erwachsener die Keimzahlkonzentrationen wesentlich stabiler sind, die Gründe hierfür kennt er nicht.

Da unsere Stuhlproben nach der Gewinnung im Kühlschrank aufbewahrt und meist am selben Tag verarbeitet wurden, ist der Einfluss der Transportbedingungen auf die Sprosspilzquantität als Fehlerquelle sehr gering gehalten.

Der Untersuchungszeitraum scheint nicht zu kurz gewählt. Dazu sei folgendes Beispiel angeführt: (Viretto, 1978) In einer kontrollierten Studie wurden Kinder mit Salmonellen mittels einer Kombination von Laktobazillen mit Bifidobakterien behandelt. Bei 38 seronegativen Kindern konnte nach 17 Tagen der Stuhlbestand bis auf eine Ausnahme bleibend negativiert werden.

In unserem Verordnungszeitraum von zehn Tagen hätte zumindest die Tendenz der Negativierung sichtbar werden müssen.

Es ist möglich, dass die Laktobazillen nach Lyophilisierung nicht mehr wachstumsfähig bleiben; zumindest sind sie nicht mehr zu 100 % stoffwechselaktiv und damit könnte sich ihre Hemmkapazität bezüglich der Entwicklung von *Candida albicans* vermindern, wenn nicht gar verlieren.

Es wäre interessant, in vivo die Wirkung von unbehandelten Bakterienreinkulturen auf das Candidawachstum zu untersuchen. Allerdings ist zu überlegen, wie weit die Hemmwirkung von Bakterien auf das Candidawachstum von therapeutischem Interesse ist. Um eine wirksame Prophylaxe gegen das Auftreten einer Candidose bei Disposition zu betreiben, müsste das Erregerreservoir im Darm vollständig eliminiert werden.

Guillot beobachtete, dass insbesondere Laktobazillen das Candidawachstum nur verzögern, letztlich aber nicht verhindern können.

Die Versuchsergebnisse stammen aus Experimenten, die unter aeroben Bedingungen bei 37° C durchgeführt wurden. Er verglich 17 Tage lang das Wachstum dreier Fraktionen,

- (1) einer Reinkultur aus *Candida albicans*
- (2) einer Mischkultur aus *Candida albicans* und Laktobazillen, die 20 Minuten lang bei 110°C autoklaviert wurden
- (3) einer Mischkultur aus *Candida albicans* und *L. acidophilus*.

Das Hefewachstum in Fraktion (1) und (2) zeigte keine wesentlichen Unterschiede. In der Mischkultur aus *Candida albicans* und *Lactobacillus acidophilus* dagegen verminderten sich die Pilze während der ersten drei Tage, danach vermehrten sie sich stetig mit normaler Wachstumsgeschwindigkeit. Nach 17 Tagen schliesslich konnte man in allen drei Fraktionen die gleiche Hefequantität messen; die Hemmung, die die Bakterien auf das *Candida*-wachstum ausgeübt hatten, zeigte sich nur vorübergehend. Die Bakterien verzögern das *Candida*wachstum, aber letztlich können sie es nicht aufhalten.

Welches aber sind die Ursachen für die beobachtete temporäre Wachstumshemmung?

Viele Autoren haben als Ursache der Wechselwirkung zwischen Bakterien und *Candida albicans* eine Substratkonkurrenz angenommen, wobei offensichtlich der Glucosekonzentration eine entscheidende Rolle zukommt.

P. Auger und Jeannine Joly (1975) haben die Hypothese der Substratkonkurrenz untersucht. Sie beobachteten das Wachstum einer *Candida albicans*-Kultur in einer Eiweissnährbouillon, die 18 Stunden lang bei 37°C incubiert wurde. Der Nährbouillon fügten sie verschiedene Zucker zu. Bei Zusatz von Glucose, Fructose und Maltose vervielfachte sich die Wachstumsrate der Hefen, der Zusatz von Lactose, Saccharose und Xylose dagegen führte nur zu leichter Vermehrung der Pilze.

In einem weiteren Experiment wurde der Einfluss sechs verschiedener Bakteriengruppen auf das *Candida*wachstum untersucht: *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus pyogenes* et *Streptococcus viridans*. Alle sechs Bakteriengruppen, die jeweils in Mischkulturen mit *Candida albicans* zusammenwuchsen, verminderten die Zahl der Hefen. Der Zusatz von Zuckern, die die Hefeproliferation stimulieren, führte dann zu leichter, aber gebremster Vermehrung der Hefen in den Mischkulturen.

Die Frage ist, ob eine Substratkonkurrenz zur beobachteten Wachstumsverzögerung der *Candida albicans* führte.

Bezüglich der Kohlenhydrate ausgenommen Glucose haben die Autoren die Substratkonkurrenz als Hauptursache der Wachstumshemmung verneint mit folgender Begründung: *Candida albicans* wuchs im Beisein von *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* mit gleich verzögerter Wachstumsgeschwindigkeit wie in der Mischkultur mit *Proteus mirabilis*, obwohl *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* diese Kohlenhydrate vergären, *Proteus mirabilis* dagegen nicht. In der Mischkultur mit *Proteus mirabilis* standen die Kohlenhydrate dem Hefewachstum in vollem Umfang zur Verfügung, trotzdem wurde das Hefewachstum von *Proteus mirabilis* gehemmt.

Als Energiequelle ist auch die Eiweissnährbouillon zu berücksichtigen, allerdings kann sie als Einflussgrösse im Kampf der beiden Organismen um Nährstoffe durch das grosse Angebot an verfügbaren Kohlenhydraten neutralisiert werden.

Joly und Auger schlussfolgern, dass die Nahrungskonkurrenz nicht als Hauptfaktor der Wachstumshemmung angesehen werden kann.

Cormane (1963) untersuchte den Einfluss der Glucosekonzentration auf das Candidawachstum. Er beobachtete, dass bei niedriger Glucosekonzentration in der Nährbouillon das Candidawachstum stärker gehemmt wurde als bei initial hoher Glucosekonzentration. Bei festen Nährböden dagegen nahm die Suppression mit der Glucosekonzentration zu bis zu einem bestimmten Wert, den sie konstant hielt trotz noch steigendem Zuckergehalt. Cormane konnte nicht eindeutig klären, ob die Wachstumsverzögerung der *Candida albicans* auf Energiemangel zurückzuführen ist oder ob sich bei niedriger Glucosekonzentration die Empfindlichkeit der Hefen gegenüber Stoffwechselprodukten der Bakterien erhöht. Für den zweiten Mechanismus spricht die Beobachtung, dass Bakterien in vitro das Candidawachstum auch in einem Milieu

mit hoher Glucosekonzentration hemmen, obwohl kein Energiemangel herrscht.

Cormane schliesst daraus, dass die Glucosekonzentration sicher eine bedeutende Rolle bei der Wachstumshemmung der *Candida* spielt. Dafür spricht auch das gehäufte Auftreten von Candidosen bei Patienten mit Diabetes mellitus und die Tatsache, dass bei Arbeitern von Zuckerfabriken überzufällig oft Candidaparonychien gefunden werden. Jedoch nimmt er an, dass weitere Faktoren als Ursache der Wachstumshemmung zu erforschen sind.

Auch die Experimente Guillots (1958) sprechen gegen die Theorie der Nahrungskonkurrenz.

Er beobachtete verzögertes Wachstum der *Candida albicans* in Mischkulturen mit Laktobazillen nur während der ersten drei Tage. Nach 17 Tagen stimmte die Keimzahl für *Candida albicans* in der Mischkultur mit der Keimzahl der Kultur alleinwachsender *Candida albicans* überein; somit waren in der Mischkultur noch genügend Nährstoffe für das Candidawachstum vorhanden, obwohl die Bakterien als Konkurrenten auftraten. Guillot folgerte daraus, dass andere Mechanismen als die Substratkongurrenz die Wechselwirkungen zwischen Laktobazillen und *Candida albicans* verursachen.

Er untersuchte den Einfluss der Azidität auf die Candidavermehrung. Die Wachstumsrate der Hefezellen wurde bei verschiedenen ph-Werten gemessen; zum einen stammten die H^+ -Ionen aus der Milchsäure, die von Laktobazillen produziert wird, zum anderen aus Salzsäure. Die Versuche zeigten, dass *Candida albicans* gegenüber ph-änderungen sehr tolerant ist. Beim ph-Wert von 3 wurde die Vermehrung gebremst, aber nicht vollständig verhindert.

Auch Cormane (1963) stellte die Hypothese auf, dass die Azidität das Candidawachstum beeinflusst. Er beobachtete, die Rate der Wachstumshemmung bei verschiedenen ph-Werten, die er durch Zusatz unterschiedlicher Säuren erstellte. Bei Zusatz von Milch- und Schwefelsäure

wurde das Candidawachstum bei pH-Werten um 4 am meisten verzögert, bei Zusatz von Ameisen- oder Essigsäure bei pH-Werten um 5.

Cormane sprach daher dem Anion der organischen Säure ebenfalls einen Einfluss auf das Candidawachstum zu.

Guillot (1958) nahm an, dass speziell die Laktobazillen eine Substanz produzieren, die die Vermehrung der Hefen hemmt. Dieses Stoffwechselprodukt versuchte er durch Aktivkohle abzufangen. Tatsächlich war in einer Mischkultur von *Candida albicans* und *L. acidophilus* unter Zusatz von Aktivkohle eine Wachstumsverzögerung der Hefen kaum messbar. Somit nahm Guillot die Existenz einer Substanz an, die von Aktivkohle absorbierbar ist und eine Hemmkapazität bezüglich der Hefeproliferation besitzt.

Cormane (1963) untersuchte mehrere Substanzen, Zerfallsprodukte von Bakterien, auf ihre Hemmkapazität gegenüber *Candida albicans*.

Den Verbindungen Äthanol, Ameisensäure, Milchsäure und Acetessigsäure konnte er eine solche Hemmkapazität *in vitro* nachweisen, jedoch zeigten sie ihre Wirksamkeit erst in Konzentrationen, die höher sind, als man sie im Intestinaltrakt erwarten darf.

Isenberg, Berkman und Carito (1960) untersuchten Stoffwechselendprodukte von Darmbakterien bezüglich ihrer Wachstumshemmung auf *Candida albicans*.

Vielen Substanzen konnten sie *in vitro* unter aeroben Bedingungen eine Hemmkapazität nachweisen, allerdings in unphysiologisch hohen Konzentrationen. Nur Butter- und Essigsäure behindern die Proliferation der Hefen in Mengenverhältnissen, die *in vivo* wahrscheinlich sind.

Einige einwertige aliphatische Fettsäuren behindern in vergleichbar niedrigen Konzentrationen die Proliferation der Hefen. Zu ihren Pro-

duzenten gehören anaerobe Bakterien, die Clostridien, Laktobazillen und Bifidusbakterien.

Diacetyl und Indol verzögern das Hefewachstum in 0,01 molaren Konzentrationen. Diacetyl ist als Endprodukt des *Klebsiella aerobacter* Stoffwechsels bekannt, Indol wird von *E. coli* produziert. *Klebsiella aerobacter* und *E. coli* gehören zu den 5 % aeroben Organismen der Darmflora, sind also nur in geringer Zahl im Intestinaltrakt vorhanden; ihre Stoffwechselprodukte erreichen nicht die Konzentrationen, die in vitro eine Hemmung der *Candida albicans*-Proliferation bewirken.

Auch Aminen konnte ein Hemmeffekt auf das Candidawachstum nachgewiesen werden. Hervorragende anti-Candida-Eigenschaften zeigten die synthetischen Verbindungen Heptylamin und Octylamin schon bei niedrigen Konzentrationen.

Es ist denkbar, dass die Darmbakterien mittels ihrer Zerfallsprodukte, den Fettsäuren, den Aminen, Diacetyl und Indol das Hefewachstum kontrollieren und die Pilze umgekehrt das Bakterienwachstum beeinflussen, so dass ein ökologisches Gleichgewicht zwischen beiden Organismen entsteht.

Ingmar Virtanen (1951) untersuchte die Symbiose von *Candida albicans* und Bakterien bei verschiedenen pH-Werten.

Staphylococcus aureus und *Staphylococcus albus* waren in der Nährbouillon nur vier Tage lang lebensfähig, in der Gesellschaft von *Candida albicans* dagegen über den gesamten Beobachtungszeitraum von acht Tagen.

Ein ähnliches Phänomen konnte Virtanen bei *E. coli* und *L. acidophilus* feststellen; diese beiden Organismen vermehrten sich in der Gesellschaft von *Candida albicans* bei tieferen pH-s, bei denen sie allein nicht wachsen würden.

Er schloss daraus, dass *Candida albicans* die Lebensdauer von Bakterien verlängert und ihnen

ein Überleben in einem so sauren Milieu ermöglicht, in dem sie allein nicht wachsen könnten.

Young, Krasner und Yudofsky (1956) beobachteten in Mischkulturen von *Candida albicans* und Laktobazillen eine Abnahme der *Candida*, die sie auf die Milchsäureakkumulation zurückführten. Gleichzeitig stellten sie eine zahlenmässige Zunahme der Laktobazillen fest, der sie folgende Hypothese zugrunde legten: die Hefezellen stimulieren das Wachstum der Bakterien mittels eines Vitamins, das sie selbst synthetisieren.

Auf Vitaminmangelnährböden züchteten Young, Krasner und Yudofsky Reinkulturen von *Candida albicans* und von Laktobazillen, als auch Mischkulturen dieser beiden Organismen.

Die Hefen vermehrten sich auf allen sechs untersuchten Nährböden, die Laktobazillen hingegen waren nur auf zweien lebensfähig, auf dem Thiaminmangel- und Folsäuremangelnährboden. Fehlte dem Nährboden Riboflavin, Niacin, Pantothenat oder Pyridoxin, so konnten die Laktobazillen nicht gedeihen. In der Mischkultur dagegen waren die Laktobazillen auch auf den letzteren fähig zu wachsen. Es entstanden kleine, unscharf begrenzte Kolonien, die unter dem Mikroskop betrachtet sich aus Hefen zusammensetzten, an deren Oberfläche Bakterien hafteten.

Die Autoren folgerten, dass *Candida albicans* den Laktobazillen ein Überleben in Umgebungen ermöglicht, in denen sie allein nicht lebensfähig wären.

Unter normalen Bedingungen scheinen sich *Candida albicans* und Laktobazillen die Balance zu halten, indem die Hefen die Ernährungsbedingungen für die Laktobazillen verbessern und die Laktobazillen durch Produktion von Milchsäure die exzessive Entwicklung der *Candida albicans* behindern.

Gabe von Antibiotika führt zur Zerstörung der Laktobazillenbesiedlung im Darm, während Can-

Candida albicans, so weit bekannt, resistent gegenüber diesen Medikamenten ist. Eine Zunahme der Candidainfektionen bei Antibiotikatherapie liesse sich als Folge der Zerstörung der normalerweise hemmend wirkenden Laktobazillen erklären.

Paine (1952) führte das Phänomen der wachsenden Zahl von Candidainfektionen bei Antibiotikatherapie auf den Wegfall der natürlichen Hemmung durch *E. coli* zurück.

Einige Autoren, so Lightermann (1951), heben hervor, dass Antibiotika die intestinale Flora zerstören und machen den daraus resultierenden Vitamin-B-Mangel für die Entwicklung der Candidose verantwortlich.

Cormane (1958) fand in seinen Experimenten keinen bestätigenden Beweis für diese Annahme; es gelang ihm nicht, durch Zusatz bestimmter B-Vitamine das Wachstum von *Candida albicans* zu stimulieren. Lediglich Biotin (Vitamin H) hatte einen wachstumsfördernden Effekt.

Der Biotinbedarf des menschlichen Körpers wird durch Synthese von Darmbakterien gedeckt. Veränderungen der Bakterienflora des Darmes, z.b. durch Antibiotika, können die Eigenversorgung des Organismus mit Biotin unterbinden. Man könnte annehmen, dass bei Antibiotikagabe die stimulierende Wirkung des Biotins auf das Candidawachstum wegfallen; das Candidawachstum würde abnehmen. Die Erfahrungen sprechen für einen gegenteiligen Effekt der Antibiotika. Wahrscheinlich wird der Wegfall des stimulierenden Biotins bei Antibiotikatherapie quantitativ bedeutungslos, wenn gleichzeitig die Wachstumsbremse für *Candida albicans* durch Abnahme der Bakterien unwirksam wird.

In Tierexperimenten wurde die Bedeutung der Immunitätslage für die Überwindung einer Candidose untersucht.

Die Experimente von Fegeler, Macher und Noltig (1978) und Fegeler (1978) lassen erkennen, dass die zellvermittelte Immunität und die Phagozytose für die Abwehr einer Candidainfektion von elementarer Bedeutung sind. Hingegen kommt dem B-Zellsystem und somit den humoralen Antikörpern eher eine untergeordnete Rolle zu, die in einer Förderung der Phagozytose zu sehen ist.

Bei Reduzierung der faekalen Flora wurde ein Absinken des Komplement-Propertin-Spiegels festgestellt (Otte, Brandis; 1978). Auch hängt der Gehalt an Ig-A Antikörpern von der intestinalen Bakterienbesiedlung ab. Das bedeutet, dass eine Abnahme der faekalen Flora eine Schwächung des Immunsystems mit sich bringt, die besonders das B-Zellsystem betrifft. Es ist die Frage, ob sich dadurch indirekt die Bereitschaft für Candida-infektionen erhöht.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Interaktion der intestinalen Bakterienflora und *Candida albicans* von vielen Faktoren beeinflusst wird.

In vitro liess sich ein Einfluss der Azidität, der Glucosekonzentration und vor allem eine Wirkung der Stoffwechselprodukte der Bakterien nachweisen.

Auch das Immunsystem scheint eine Rolle innerhalb der Wechselwirkungen beider Organismen zu spielen.

Die Wechselwirkungen zwischen intestinaler Bakterienflora und *Candida albicans* sind wie folgt zu beschreiben: die Bakterien kontrollieren das *Candida-albicans*-Wachstum und verhindern damit eine exzessive Entwicklung der Hefen, während *Candida albicans* die Ernährungsbedingungen für die Bakterien verbessert.

Die Erforschung der Ursachen dieser Wechselwirkungen ist noch nicht abgeschlossen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

In unserem Experiment wurde die Wirkung von "Omniflora", einem lyophilisierten Bakterien-gemisch aus *L. acidophilus*, *L. bifidus* und *E. coli*, auf die intestinale *Candida-albicans*-Besiedlung untersucht. Dem Versuch lag die Hypothese zugrunde, dass die intestinale Bakterienflora einen pilzantagonistisch wirkenden Faktor darstelle.

89 Patienten der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München wurden auf *Candida albicans* im Fäzes getestet. Bei 34 Personen, das entspricht 38,2 % des untersuchten Klientels, fand sich eine *Candida-albicans*-positive Stuhlprobe. Diese 34 Testpersonen erhielten über einen Zeitraum von zehn Tagen dreimal täglich eine "Omniflora"-kapsel. Jeden zweiten Tag wurde die *Candida*-keimzahl im Stuhl bestimmt.

Die *Candida*keimzahlen schwankten um eine halbe bis ganze Zehnerpotenz, bezogen auf den Ausgangswert. Diese Schwankungen sind physiologisch, bzw. durch Messungenauigkeit zu erklären.

Die *in vitro* häufig beobachtete Wachstumshemmung von Bakterien auf *Candida albicans* konnte in unserem *in-vivo*-Versuch nicht bestätigt werden. Es liesse sich dadurch erklären, dass nach Lyophilisierung die Stoffwechselaktivität der Bakterien abnimmt, damit sich auch ihre Hemmkapazität vermindert, wenn nicht sogar verliert.

Es wäre interessant, die Wirkung unbehandelter Bakterienkulturen auf die intestinale *Candida*-besiedlung zu untersuchen.

Eine endgültige Klärung bezüglich der in der zitierten Literatur noch widersprüchlich beurteilten Wechselwirkungen zwischen der intestinalen Bakterienflora und *Candida albicans* steht noch aus.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. AUGER, P. und et. JOLY, J:
Etude de quelques aspects de la
pathogeneses des infections a Candida
albicans (in vivo and in vitro studies).
Sabouraudia 13: 263 - 273 (1975)
2. BANIC, S.:
Antagonistische Wirkung von Entero-
bacteriaceen auf Staphylokokken und
Candida albicans.
Zbl. f. Bact. I. Orig. 180: 27 (1960)
3. BERNHARDT, H.:
Die Beeinflussbarkeit des Hefewachstums
durch Bakterien der Mundschleimhaut.
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. 189: 316 - 325
(1963)
4. BRAUN-FALCO, PLEWIG, WOLFF:
Kandidosen.
In: Dermatologie und Venerologie.
III. Auflage
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York
Tokyo 1984: 203 - 204
5. CORMANE, RH. and GOSLINGS, W.R.O.:
Factors influencing the growth of Candida
albicans (in vivo and in vitro studies).
Sabouraudia 3: 52 - 63 (1963)
6. CRUICKSHANK, R., DUGUID, J.P.,
MARMION, B.P. and SWAIN, R.H.A.:
Medical Microbiology.
Chiurchill Livingstone,
Edinburgh and London, 1973
7. FEGELER, F.:
Nebenwirkungen der Antibiotikatherapie
besonders vom mykologischen Standpunkt.
Z. Haut- u. Geschl.Kr. 26: 249 - 263
(1959) .
8. FEGELER, K., MACHER, E. und NOLTING, S.
Tierexperimentelle Untersuchungen zur
Immunität bei der Infektion mit Candida
albicans.
Mykosen 21 (5), 127 - 137 (1978)

9. GRANITS-THURNER, J.:
In vitro-Versuche über die wachstums-
fördernde Wirkung von Mykobacterium
tuberculosis auf Sprosspilze.
Arch. Derm. Syph. 201, 531 - 538 (1955)
10. GRIMMER, H. und SCHUMANN:
Titel unbekannt.
Zitiert nach: GRIMMER, H.: Antibiotica et
Chemotherapia.
Fortschr. 1: 220 (1954)
11. GUILLOT, N.
Elaboration par Lactobazillus acidophilus
d- un produit actif contre Candida
albicans.
Ann Inst Pasteur 95: 194 - 207 (1958)
12. HALTMANN:
Escherichia coli.
in: Bakteriologie und Serologie
III. Auflage
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1961:
190 - 191
13. ISENBERG, HD., BERKMAN, JD., CARITO, SL:
Factors leading to overt monilial disease.
II. Retardation of growth of Candida
albicans by metabolic end products of
intestinal bacteria.
Antimicrob. Agents Annu.: 570 - 575 (1960)
14. LANGEHENKE, H.:
Untersuchungen zur wechselseitigen Beein-
flussung von Candida albicans und
Bakterien in der Kultur.
Dissertation, Münster 1981
15. LAUER, E.:
Laktobazillen als Therapeutikum?
selecta 49 : 4312 - 4313 (1983)
16. LIEBNER, E., FLORIAN, E. und ANGYAL, J.:
Experimentelle Untersuchungen über gewisse,
den Nachweis von Pilzen erschwerende mikro-
bielle Faktoren.
Börgeyogy Szemle 10: 49 - 54 (1956)

17. LINZENMAIER, G. und HARALAMBIE, E.:
Zur gegenwärtigen Kenntnis der Stuhlflora
mit Hinweisen auf die praktische Diagnostik
von Eubiose und Dysbiose.
Ärztl. Lab. 26: 89 - 92 (1980)
18. LIPNIK, M.J., KLIGMANN, A.M., STRAUSS, R.:
Antibiotics and fungous infections.
J. invest. Derm. 18: 247 - 260 (1952)
19. MARGET, W. und J. SCHWAB:
Candida albicans: Ein Beispiel für
"opportunistisch - pathogene" Krankheits-
erreger.
Münch. med. Wschr. 113: 1637 - 1644 (1971)
20. MARTINEZ MONTES, E.A. y C.A.N. DAGLIO:
Compartimento de la especie Candida
albicans frente a los antibiotics. (Das
Verhalten der Species Candida albicans
gegenüber Antibiotika.)
21. MÜLLER, J.:
Die Erregerdiagnostik der systemischen
Pilzkrankungen mit besonderer Berück-
sichtigung quantitativer Methoden.
Chemotherapy 22 Suppl.: 53 - 86 (1976)
22. MÜLLER, J.:
Mikrobiologische Diagnostik und Therapie-
kontrolle bei Sprosspilzmykosen.
in: Systemische Mykosen.
Editiones Roche: 83 - 88 (1982)
23. MÜLLER, J.:
Pilzinfektionen im Gefolge antibiotischer
Therapie.
Münch. med. Wschr. 118: 669 - 672 (1976)
24. NOBLE and SOMERVILLE:
The Fungal Flora: Non Lipophilic Yeasts:
Candida albicans Species.
in: Microbiology of Human Skin.
Lloyd-Luke (Medical Books) LTD
49 Newman Street-London 1981: 268 - 272

25. ODDS, F.C.:
Recovery of yeasts from faeces.
in: Candida and Candidosis.
Leicester University Press 1979

26. OTTE, H.J. und BRANDIS, H.:
Keimbiedlung von Speiseröhre, Magen und Darm.
in: Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie.
IV. Auflage
Gustav Fischer Verlag
Stuttgart-New York 1978: 203 - 204

27. PAINE, TH.F. jr.:
The Inhibitory Actions of Bacteria on Candidal Growth.
Antibiotics and Chemotherapy 8: 273 - 281
Washington 1958

28. PFLUGER, J.C.:
Omniflora Kapseln.
Beipackzettel "Omniflora Kapseln"

29. RAETTIG, H.:
Lactobazillen als Therapeutikum?
selecta 49 : 4313 - 4314 (1983)

30. RIETH, H.:
Pilzdiagnostik im Labor.
in: Heinke/Schaller:
Mykologische Fortbildung.
Schwarzeck Verlag, München 1973: 183 - 228

31. RIETH, H.:
Aktuelle mykologische Fragen.
in: Heinke/ Schaller:
Mykologische Fortbildung.
Schwarzeck Verlag, München 1973: 179 - 182

32. RIETH, H. und MALICKE, H.:
Moderne Soorbekämpfung.
in: Heinke/ Schaller:
Mykologische Fortbildung.
Schwarzeck Verlag, München 1973: 107 - 110

33. SAILER, S.:
Systemmykosen.
Der praktische Arzt 27, Wien 1973:
953 - 958

34. SEELIGER, H.P.:
Pilze: ätiologischer Faktor bei entzündlichen Erscheinungen im Magen-Darm-Trakt?
Deutsch. Med. Wzshr. 14 : 419 - 420
Stuttgart 1981

35. SMIETA, F.-C.:
Untersuchungen über Mischkulturen von Pilzen und Bakterien und ihre Anwendung im Medikamententest.
e. Rodenwaldt Archiv 1 (1): 11 - 21 (1974)

36. STAIB, F. und WINDISCH, S.:
Über das Vorkommen von Hefen im Darmtrakt Kranker.
2. Mtlg.: Die Begleitflora der Hefen des Darmkanals.
Zblt. Bakt. I Abt. Orig. 166: 302 - 315
(1956)

37. VIRETTO et al.:
Titel unbekannt.
Min. Ped. 30: 1701 (1978)
zitiert nach: Lauer, E.
selecta 49 : 4312 - 4313
(1983)

38. VIRTANEN, I.:
Observations on the symbiosis of some fungi and bacteria.
Annales Medicinae Experimentalis et Biologiae Fenniae 29: 352 - 358 (1951)

39. WILDFUHR, G. und W.:
Laktobazillen/ Bifidusgruppe
in: Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Epidemiologie.
Bd. II
Georg Thieme Leipzig 1977: 945 - 952

40. WILDFUHR, G. und W.:
KoliGruppe.
in: Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Epidemiologie.
Bd. II
Georg Thieme Leipzig 1977: 1018 - 1041

41. WILDFUHR, G. und W.:
Candida albicans.
in: Medizinische Mikrobiologie, Immunologie
und Epidemiologie.
Bd. III
Georg Thieme Leipzig 1978: 1951 - 1955
42. YOUNG, G., GRASNER, R.I., YUDOFSKI, P.L.:
Interactions of oral strains of Candida
albicans and lactobacilli.
J Bacteriol 72: 525 - 529 (1956)
43. ZIEGLER, K.-H. und VEITH, G.:
Hefeinfektionen im Neugeborenenalter.
Arch. Kinderheilk. 175: 179 - 189 (1967)

8. DANKSAGUNG

Herrn Priv.Doz. Dr. Dr.med. habil. M. Dorn danke ich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei Planung und Durchführung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt auch den Mitarbeitern der Abteilung für Dermatologie, Frau Reindl und Frau Fanderl, die mir bei der Durchführung des experimentellen Teils der Arbeit stets freundlich zur Seite gestanden haben.

9. LEBENS LAUF

Am.02.02.58 wurde ich, Christiane Stagge, als Tochter des Arztes Dr. Fritz Stagge und seiner Frau Anneliese, geb. Mönter, in Osnabrück geboren.

Von 1965 - 1968 besuchte ich dort die Altstädter Volksschule .

1968 wechselte ich auf das Gymnasium "In der Wüste" zu Osnabrück, dass ich 1977 mit dem Abitur (math. - naturwissenschaftlicher Zweig) verliess.

Im Juli 1977 starb mein Vater.

Das Studium der Humanmedizin begann ich mit dem Wintersemester 1977/78 an der Westfälischen Wilhelms - Universität zu Münster, wo ich 1979 das Physikum bestand.

Im Wintersemester 1980/81 studierte ich an der Universität Hamburg.

Zum Sommersemester 1981 wechselte ich an die Ludwig - Maximilians - Universität, wo ich 1983 das Staatsexamen ablegte.

Meine Approbation erhielt erhielt ich im Juni 1984.

